

**Untersuchungen über die Beeinflussung
des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtration
durch jodhaltige Kontrastmittel unter Berücksichtigung
der renalen Harnsäureclearance**

Jochen Reichel

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0032

Aus der Radiologischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. J. Lissner

Untersuchungen über die Beeinflussung des renalen Plasma-
flusses und der glomerulären Filtration durch jodhaltige
Kontrastmittel unter Berücksichtigung der renalen Harn-
säureclearance

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jochen Reichel
aus
Bad Sooden-Allendorf
1975



Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. U. Büll

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung *	1
1.1. Anlaß der Arbeit	1
1.1.1. Allgemeine Fragestellung	1
1.1.2. Klinische Fragestellung	1
2. Harnsäure	2
2.1. Struktur und Metabolismus der Harnsäure	2
2.2. Mechanismen der renalen Ausscheidung	3
3. Röntgenkontrastmittel	4
4. Clearancemethoden	4
4.1. Aufgaben von Clearanceuntersuchungen	4
4.2. Konventionelle Clearancemethoden	5
4.2.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	5
4.2.2. Bestimmung des renalen Plasmaflusses	5
4.3. Nuklearmedizinische Clearancemethoden	7
4.3.1. Bestimmung der Clearance im sog. steady state	7
4.3.2. Bestimmung der Clearance im sog. slope	7
5. Gebräuchliche Radiopharmazeutika	12
6. Patientengut	13
7. Verwendete Radiopharmazeutika	15

	Seite
8. Verwendete Röntgenkontrastmittel	16
9. Methodik	18
9.1. Allgemeine Versuchsvorbereitungen	19
9.2. Versuchsgang	20
10. Tabellen	25
11. Ergebnisse	37
12. Diskussion	42
13. Zusammenfassung	48
Literatur	50

1. Einleitung

1.1. Anlaß der Arbeit

Aufgrund einer Veröffentlichung von POSTLEWAITH u. Mit. (43) über den uricosurischen Effekt mehrerer in der amerikanischen Röntgenologie gebräuchlicher Röntgenkontrastmittel wurden an der hiesigen Medizinischen Universitätspoliklinik ähnliche d. h. vergleichende bzw. weiterführenden Untersuchungen mit entsprechenden, in Deutschland verwendeten, Röntgenkontrastmitteln durchgeführt.

1.1.1. Allgemeine Fragestellung

Bei diesen Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäureclearance nach intravenöser bzw. oraler Gabe von Röntgenkontrastmitteln war die Beantwortung der Frage von Interesse inwieweit eine eventuelle Änderung der Harnsäureclearance mit entsprechenden Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und/oder des renalen Plasmaflusses (RPF) korreliert: Von Bedeutung war für uns, ob die vermehrte Uratausscheidung auf einer echten Clearancesteigerung beruht, oder ob die Steigerung mit einem erhöhten RPF und/oder einer erhöhten GFR zu erklären ist.

1.1.2. Klinische Fragestellung

Bei einer echten Steigerung der Harnsäureclearance wäre die Möglichkeit einer klinischen Anwendung dieses Effektes angezeigt. Ist der Grund einer vermehrten Harnsäure-

ausscheidung jedoch in einer Steigerung der GFR bzw. des RPF zu finden, so kann von einem echten uricosurischen Effekt nicht gesprochen werden.

Nach POSTLEWAITH u. Mit. basiert der Abfall der Plasmaharnsäurekonzentration auf einer erhöhten Harnsäureclearance. Es galt also während unserer Versuche RPF, GFR und die Harnsäureausscheidung zu bestimmen.

2. Harnsäure

2.1. Struktur und Metabolismus der Harnsäure

Harnsäure (2, 6, 8,-Trioxypurin) Endprodukt des Purinstoffwechsels und in geringem Umfang auch des Aminosäurestoffwechsels, liegt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht normalerweise im Serum in folgenden Konzentrationen vor: Männer 4,9 mg/100 ml, Frauen 4,2 mg/100 ml. Mit steigender Plasmaharnsäurekonzentration nimmt das Risiko an Gicht zu erkranken zu. Der Harnsäurepool beim Menschen beträgt 1,2 g, wovon im Mittel täglich etwa 60 % durch Neubildung ersetzt werden. Im Fall einer manifesten Gicht wächst dieser Pool auf 30 g und mehr an. Beim Überschreiten der pH abhängigen Löslichkeitsgrenze von 6 - 8 mg % Urat im Plasma fällt die Harnsäure aus und lagert sich in verschiedenen Geweben ab. Unter physiologischen Bedingungen scheint eine Plasmaproteinbindung des Urats an β_1 -Lipoproteine, β_2 -Lipoproteine und α_1 - α_2 Globuline zu bestehen (26).

2.2. Renale Mechanismen der Ausscheidung

Gesunde Patienten scheiden unter purinarmer Kost bis zu 450 mg Harnsäure pro Tag aus. Dieser Betrag macht etwa 5 - 10 % der glomerulär filtrierte Menge aus.

Die renale Regulation der Harnsäureausscheidung beim Menschen schließt glomeruläre Filtration, tubuläre Reabsorption und Sekretion ein (16). Sowohl für die Reabsorption, als auch für die Sekretion des Urats werden aktive Transportmechanismen im proximalen Tubulussegment postuliert (31, 61). Die Harnsäureausscheidung zeichnet sich durch mehrere Charakteristika aus (26):

1. Die Ausscheidung ist nicht pH-abhängig.
2. Geringfügige Volumenabhängigkeit der Uratexkretion bei niedrigem Harnzeitvolumen. Keine Wirkung bei hohem Harnzeitvolumen.
3. Kein Anhalt für maximale Transportraten bei Reabsorption und Sekretion.
4. Sekretion unter Einschluß des aktiven Transportsystems zur Ausscheidung organischer Substanzen (PAH, Chlorothiazid, Salizylat)
5. Das Urattransportsystem bestehend entweder aus
 - a) zwei getrennten, entgegengerichteten "Pumpen", die an der basalen und luminalen Membran lokalisiert sind und in das Cytoplasma transportieren, oder
 - b) einer einzigen bidirektional wirkenden "Pumpe".
6. Der Möglichkeit einer quantitativ unbedeutenden Rückdiffusion aus Urinen mit hoher Uratkonzentration in Sammelrohren, Nierenbecken, Ureter und Harnblase.

3. Röntgenkontrastmittel

Für die Kontrastdarstellung der Niere bzw. des ableitenden Gallensystems werden organische Verbindungen benutzt, in die 2 oder 3 Jodatome eingeführt sind. Diese Röntgenkontrastmittel werden je nach Struktur und Eigenschaft oral oder intravenös appliziert. Als Kontrastmittel finden vornehmlich Derivate des Pyridons oder der Benzoessäure Anwendung. Die Pyridonderivate weisen an den Strukturpositionen 3 und 5 je ein Jodatome auf, wohingegen die sich von der Benzoessäure ableitenden Verbindungen in Position 2, 4 und 6 insgesamt 3 Jodatome tragen.

Die Pyridone sind bis zu 5 mal toxischer als die Benzoate. Während die Benzoessäurederivate vorwiegend glomerulär filtriert werden, kommen die Pyridone größtenteils über tubuläre Sekretion zur Ausscheidung (50). Die von uns verwendeten Kontrastmittel finden sich auf S. 16.

4. Clearancemethoden

4.1. Aufgabe von Clearanceuntersuchungen

In der Klinik tragen zur Abklärung verschiedener Nierenerkrankungen neben Nierenbiopsie und anderen Methoden besonders Clearanceuntersuchungen zur diagnostischen Klärung hinsichtlich Aktivität und Art des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses bei. Verlaufsbeobachtungen bestätigen häufig die unter Berücksichtigung der Clearancewerte gestellte Diagnose (27, 18). Unter dem Begriff Clearance

(MÖLLER, McINTOSH und van SLYKE 1928) versteht man das virtuelle Plasmavolumen, das in der Zeiteinheit durch Harnbildung von einer bestimmten Substanz gereinigt wird. Methoden, die sich meßtechnisch zur Feststellung der Clearance bzw. von Clearanceänderungen eignen, sind neben herkömmlichen Verfahren mit unmarkierten Substanzen auch nuklearmedizinische Verfahren.

4.2. Konventionelle Clearancemethoden

Zur Bestimmung der GFR und des RPF sind seit längerem folgende klinische Routineverfahren gebräuchlich:

4.2.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate

Die GFR wird entweder mit Hilfe der endogenen Kreatininclearance oder der Inulin-Clearance bestimmt. Beide Substanzen, sowohl Kreatinin als auch Inulin werden nur im Glomerulum filtriert, im Tubulus weder sezerniert noch reabsorbiert (28), was eine wichtige Voraussetzung für ihre Verwendbarkeit ist. Die endogene Kreatininclearance ergibt reproduzierbare Ergebnisse. Allerdings ist die geforderte, genaue Urinsammlung mit Unsicherheit verbunden, vor allen Dingen dann, wenn kein Harnblasenkatheter gelegt wird und eine unbestimmte Menge Restharn in der Blase verweilt (38). Zudem kann die endogene Kreatininclearance gerade bei verschiedenen Nierenerkrankungen erheblich von den Inulinclearancewerten abweichen (28, 49). Die Inulinclearance bewährte sich als Bezugsstandard für andere Clearancestoffe am besten, u. a. auch deswegen, weil es bis vor kurzem die einzige Verbindung gewesen

ist, deren renale Clearance keine Abhängigkeit von der Plasmakonzentration zeigt (28). Allerdings ist die Clearancebestimmung mittels Inulin methodisch aufwendig und langwierig.

4.2.2. Bestimmung des renalen Plasmaflusses

Der RPF wird mit para-Aminohippursäure (PAH) bestimmt. PAH ist eine Substanz, die durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion zu 93 % aus dem arteriellen Nierenblut extrahiert wird (28, 11). Da die Extraktionsrate nicht bei 100 % liegt, bezeichnet man die unter normalen Bedingungen gegenüber der tatsächlichen Plasmadurchströmung um etwa 7 % geringere PAH-Clearance als den effektiven renalen Plasmastrom (ERPF) (28).

Die Ermittlung von GFR und ERPF mit Inulin bzw. PAH beruht auf der von van SLYKE entwickelten Methode der Clearancebestimmung im sog. steady state: Mit Hilfe einer Dauerinfusion der Testsubstanz werden über längere Zeit konstante Plasmaspiegel dieser Substanz erreicht. Über einen Harnblasenkatheter kann der gesamte in einer bestimmten Zeit produzierte Urin gewonnen werden. In bestimmten vorher festgelegten Zeitabständen werden Blutproben zur Messung der Plasmakonzentrationen entnommen. Über die von van SLYKE angegebene Clearanceformel:

$$Cl = \frac{C \times V}{P}$$

wobei Cl die Clearance in ml/min, C die Konzentration der Testsubstanz im Harn in mg %, V das Harnvolumen pro Zeiteinheit in ml/min und P die Plasmakonzentration der Test-

substanz in mg % bedeutet, kann dann die Clearance bestimmt werden.

Die Messungen sind jedoch langwierig und technisch aufwendig. Zudem muß zur genauen Urinvolumenmessung ein Blasenkatheter gelegt werden, was eine zusätzliche Belastung für den Patienten mit sich bringt (25, 38, 60). Ein konstanter Plasmaspiegel der Testsubstanz läßt sich nur schwer erreichen (56).

4.3. Nuklearmedizinische Clearancemethoden

Zur Vereinfachung der Clearancebestimmung versuchte man daher anstatt der bisher gebräuchlichen Clearanceverfahren nuklearmedizinische Methoden in die Diagnostik einzuführen. Zwei unterschiedliche Methoden haben seither hierbei an Bedeutung gewonnen:

4.3.1. Bestimmung der Clearance im sog. steady state

Anfänglich wurden die auch schon früher benutzten Testsubstanzen radioaktiv markiert und methodisch ebenso verwendet als seien sie unmarkiert (3, 4, 17, 20) d. h. man nahm ausgehend von o. a. Methode die Clearancebestimmung im sog. Steady state vor. So verwendete man z. B. anstatt des Inulin, radioaktiv mit ^{14}C , ^{51}Cr oder ^{131}J markiertes Inulin und anstatt des PAH mit ^{131}J markierte Orthojodhippursäure (1, 12, 17, 21, 23, 23, 25, 30). Die Berechnung der Clearance geht nach der allgemein gebräuchlichen van Slyke'schen Methode aus.

Der Vorteil gegenüber der Clearancebestimmung mit nicht markierten Substanzen besteht in der besseren Plasmaspiegelkonstanz der radioaktiven Pharmaka mittels körperexterner Impulsratenmessung: Einstellung der Szintillationszähler über dem Herzen oder dem cranialen Oberkörper mit simultan benutzter strahlungsgesteuerter Infusionspumpe. Zudem lassen sich Radiopharmaka schneller und einfacher quantitativ bestimmen als unmarkierte Substanzen. Es besteht eine Aussagemöglichkeit, ob am Ende der Versuchsperiode die Harnblase völlig entleert ist (8). Ein wichtiger Nachteil dieser Methode besteht in der Notwendigkeit der Applikation eines Harnblasenkatheters und den damit verbundenen Gefahren wie Harnröhrenirritationen und aufsteigende Infektionen.

4.3.2. Bestimmung der Clearance im sog. slope

Ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren, bei welchem kein Harnblasenkatheter gelegt werden muß ist die Clearancebestimmung im sog. slope. Bei dieser Methode wird die radioaktive Substanz mit einer einzigen Injektion (single injektion) zugeführt und die Clearance anschließend aus der Plasmaverschwindenkurve im sog. slope bestimmt (1, 44, 48).

Die erhaltenen Kurven zeigen einen biphasischen Verlauf. Dem initialen Steilabfall (Phase 1), das ist die Zeit während der das Radiopharmakon aus dem vaskulären in den extravaskulären Verteilungsraum diffundiert, folgt in der 2. Phase ein Kurvenverlauf, der auf einen geringeren Aktivitätsabfall schließen läßt. Diesen Teil bezeichnet man auch als Phase der Organclearance (36).

Die Berechnung der Clearance erfolgt aus Messungen des Aktivitätsabfalles im Serum. Durch körperexterne Messungen der Radioaktivitätsverschwinderate über dem Herzen, oder dem cranialen Thorax mit Hilfe eines Szintillationszählers kann die Zahl der erforderlichen Blutpoben erheblich reduziert werden (3, 17, 20, 36). Die Berechnungen werden nach einem Einkammer-(1, 3, 19) oder einem Mehrkammermodell (22, 58) vorgenommen.

Zur Zeit werden 3 verschiedene Modelle der Verteilungsräume für radioaktive Substanzen diskutiert (36):

1. Einkammermodell

Man nimmt an, daß die Testsubstanz aus einem homogenen Verteilungsraum (V) mit einer bestimmten, konstanten Geschwindigkeit eliminiert wird (K). Dann ist die Clearance über die Formel $Cl = V \times K$ zu ermitteln. Die Ergebnisse dieses Modells führen zu einer Überschätzung der Clearance bei glomerulär filtrierten Radiopharmaka, wohingegen sie bei den tubulär sezernierten unterschätzt wird.

2. Zweikammermodell

Man geht davon aus, daß sich die Testsubstanz in 2 Räumen (intravasal und extravasal-interstitiell) verteilt. Über einen Äquilibrierungsprozeß streben beide Räume einem Konzentrationsgleichgewicht zu. Die von diesem Zeitpunkt an erfolgende Radiopharmakon-Clearance erfolgt dann über die Niere.

3. Dreikammermodell

Bei der Annahme eines Dreikammermodells wird das Niereninterstitium als gesondertes Kompartiment angesehen.

Da sich eine strenge Trennung zwischen den einzelnen Kompartimenten nicht ermöglichen läßt, und es sich zudem um virtuelle Kompartiment-systeme handelt, kann die wahre Ver-

teilungskinetik nicht immer ausreichend erfaßt werden (38). Die sog. slope-Clearance hat im Gegensatz zur Clearance im steady state den Charakter einer Totalclearance, da alle interferierenden renalen und extrarenalen Verteilungs- und Eliminationsvorgänge in die Messung eingehen (36, 48), d. h. man mißt zusätzlich zur renalen Clearance noch die Verteilungsvorgänge innerhalb des Körpers, da infolge der kurzen Zeit ein Konzentrationsausgleich zwischen intra- und extravasalem Raum nicht stattfinden kann. Diese Schwierigkeiten können durch die von OBERHAUSEN (25, 32, 33) angegebene Methode der Clearanceberechnung und durch Messung mittels eines teilabgeschirmten Ganzkörperzählers umgangen werden. Die Methode der Ganzkörperclearance verhindert die Fehlermöglichkeit der Clearancebestimmung über die Plasmakonzentrationskurve indem sie die Mengenabnahme der radioaktiven markierten Substanzen im Körper mißt. Sie ist somit unabhängig von der Konzentration in den einzelnen Kompartimenten des gesamten Verteilungsraumes, da dieser gleichmäßig in die Messungen eingehen (42).

Nach OBERHAUSEN lautet die Formel zur Clearanceberechnung:

$$Cl = \frac{dm}{dt} \times \frac{1}{c_p}$$

wobei Cl die Clearance, $\frac{dm}{dt}$ die pro Zeiteinheit eliminierte Substanzmenge und c_p die Konzentration der Substanz im Plasma bedeutet.

Eine andere Formel, die Clearance einer Substanz nach "single shot" Injektion zu berechnen, lautet (48):

$$\text{Clearance} = \text{Verteilungsvolumen} \times \text{Eliminationskonstante}$$

Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante können auf einfache Weise aus dem Konzentrationsgefälle im Plasma bestimmt werden: "

$$\text{Verteilungsvolumen} = \frac{\text{applizierte Dosis}}{\text{Plasmakonz. } y \text{ zum Zeitpunkt der Applikation}}$$

$$\text{Eliminationskonstante} = \frac{\text{Halbwertszeit} \times \ln 2}{\text{Halbwertszeit für Abwanderung von } y}$$

Bei der Berechnung der Clearance nach dieser Formel ist zu beachten, daß sie nicht nur die renale Elimination einer Substanz erfaßt, sondern alle Vorgänge die zum Verschwinden der Substanz aus dem Intravasalraum führen, da diese Methode ohne Ganzkörperzähler auskommt.

Für die Substanzen, die einer hohen renalen Extraktion unterliegen, entspricht diese Totalclearance mit ausreichender Übereinstimmung den bisher gebräuchlichen Standardclearanceverfahren (48). Diese Voraussetzung ist bei der Bestimmung des RPF mit ^{131}J -Hippuran gegeben, da Hippuran einer hohen renalen Extraktion unterliegt (38, 48). Bei Substanzen, die einer langsamen renalen Extraktion unterliegen, muß eine Korrekturformel (36) benutzt werden, bzw. andere Methoden zur Auswertung herangezogen werden.

Obwohl die Ergebnisse der Clearancebestimmung im 'slope' nicht mit ebensolchen Übereinstimmungen zu den Standardclearanceverfahren aufwarten kann, wie die im 'steady state' vorgenommenen Untersuchungen vor allem bei Einschränkungen der GFR auf weniger als 100ml/min (36), ist sie ihr dann vorzuziehen, wenn man erstens ohne Harnblasenkatheter auskommen und zweitens die Strahlenbelastung

durch kürzere Versuchsdauer und weniger Radioaktivitätsmengen geringer halten will (34). Zudem kann die Methode bei Undurchführbarkeit der Standardclearance z. B. zu geringer Harnfluß bei Nephrektomierten als einzige Möglichkeit indiziert sein (36, 48).

Die Verwendung radioaktiver Clearancesubstanzen erlaubt bei genügender Trennbarkeit der Strahlungsenergien bei der Radiopharmaka mit Hilfe eines Doppelkanalmeßstandes die Simultan-Clearance-Technik (glomerulär-tubuläre Funktion) anzuwenden, eine Möglichkeit, die bei Verwendung unmarkierter Substanzen nicht gegeben ist.

5. Gebräuchliche Radiopharmazeutika

Zur Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes wird heute Orthojodhippursäure, entweder mit ^{125}J (3) oder mit ^{131}J (1, 12, 21, 23, 25, 33, 40, 42, 48, 58, 60) markiert, als Testsubstanz verwendet, wobei zu beachten ist, daß ^{125}J keine primäre β -Strahlung aussendet, wodurch die Strahlenbelastung der Nieren vermindert wird. Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate werden verschiedene Substanzen mit voneinander abweichender Molekülstruktur verwandt.

- Metallkomplexbildner markiert mit ^{14}C , ^{51}Cr , ^{169}Yb , $^{131\text{m}}\text{In}$, $^{114\text{m}}\text{In}$, $^{115\text{m}}\text{In}$ (6, 12, 19, 24, 30, 46, 53)
- Röntgenkontrastmittel markiert mit ^{125}J oder ^{131}J (23, 30, 45, 47)

- Inulin markiert mit ^{14}C , ^{51}Cr , ^{131}J (17, 24, 30)
- Vitamin B_{12} , markiert mit ^{57}Co , ^{58}Co , ^{60}Co , (4, 30, 60).

6. Patientengut

49 Patienten (32 Männer, 17 Frauen) wurden in zwei Versuchsserien untersucht. Die Vorserie setzte sich aus 17 Patienten (15 Männer, 3 Frauen) zusammen, so daß für die eigentliche Hauptserie 31 Patienten (17 Männer, 14 Frauen) zur Verfügung standen.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 17 Jahren und 76 Jahren, wobei die überwiegende Mehrzahl der Patienten 45 Jahre bis 65 Jahre alt war.

Die Patienten kamen in die Röntgenabteilung der Poliklinik zur Abklärung verschiedener Grundleiden mittels Infusionsurogramm bzw. mittels Cholezysto- oder Cholangiogramm. Die verwendeten Kontrastmittel sind auf S. 16 angegeben. 8 Patienten in der Hauptserie und 2 Patienten in der Vorserie wurden im sogenannten Blindversuch keine Kontrastmittel gegeben.

Für unsere Untersuchung teilten wir das Patientengut in vier große Hauptgruppierungen ein:

- 1.) Patienten mit längerbestehender Hyperuricämie bzw. mit manifester Gicht.

2.) Diabetiker

3.) Hypertoniker

4.) Patienten ohne klinische Zeichen eines kardiovaskulären, oder eines Nierenleidens, bzw. einer Störung im Salz-Wasserhaushalt, in diesem Zusammenhang als gesund anzusehende Patienten.

Außerdem wurden 2 Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht.

Aus folgender Tabelle ist die Aufteilung des Patientengutes in die 4 o.a. Gruppen zu ersehen:

	<u>Vorserie</u>	<u>Hauptserie</u>
Gicht	13	9
Diabetes	8	5
Hypertonus	8	8
Gesund	3	15

Die größere Gesamtzahl der Patienten in dieser Aufstellung ergibt sich daraus, daß mehrere Patienten in verschiedenen Gruppen gleichzeitig aufgeführt sind. Die Grundkrankheiten der Patienten, die an den Versuchen ohne Kontrastmittelgabe teilnahmen, teilen sich wie folgt in die 4 o.a. Gruppen auf:

	<u>Vorserie</u>	<u>Hauptserie</u>
Gicht	2	3
Diabetes	1	0
Hypertonus	1	3
Gesund	0	2

2 Patienten nahmen zweimal an unseren Versuchen teil.

7. Verwendete Radiopharmazeutika

Für unsere Versuche wählten wir aus o.a. allgemein in der Nuklearmedizin verwendeten Testsubstanzen ^{169}Yb -EDTA zur Bestimmung des GFR und ^{131}J -Hippuran zur Bestimmung des RPF aus. Vor den Versuchen der Hauptserie wechselten wir ^{169}Yb -EDTA gegen ^{125}J -Jothalamat aus, da der harte Strahlenanteil des ^{169}Yb die Messung des ^{131}J -Nuklids sowohl im Bohrloch als auch in der Meßsonde zu stark beeinflusste. Die Kombination von ^{125}J mit ^{131}J hat den Vorteil einer besseren Trennung der Energiespektren beider Substanzen.

Physikalische Eigenschaften

^{169}Yb hat eine physikalische Halbwertszeit von 32 Tagen; die gamma Energielinien liegen bei 63 KeV (45 %), 110 KeV (18 %), 131 KeV (11 %), 177 KeV (22 %), 198 KeV (35 %) und bei 308 KeV (10 %). +)

^{131}J hat eine physikalische Halbwertszeit von 8,09 Tagen, seine gamma Energielinien liegen bei 722 KeV (3 %), 637 KeV (9 %), 364 KeV (80 %), 284 KeV (5 %), 80 KeV (2 %). ++)

^{125}J hat eine physikalische Halbwertszeit von 60 Tagen, während die gamma Energielinien bei 35 KeV (7 %), 27 KeV (93 %) liegen. +++)

+) ++) ^{131}J -Hippuran und ^{169}Yb -EDTA wurden von der Firma Hoechst bezogen.

+++) ^{125}J -Hothalamat wurde von der Firma Buchler Amersham bezogen.

Die Reinheit der einzelnen Chargen von ^{131}J -Hippuran, ^{125}J -Jothalamat und ^{169}Yb -EDTA bzw. ihr Gehalt an freien Jodid- oder Yb-Jonen wurde nicht chromatographisch geprüft, da nach früheren Angaben (41, 53) ihr Anteil vernachlässigbar klein ist.

^{131}J -Hippuran ist im Plasma zu ca. 70 % an Protein gebunden. Die Bindung ist rasch reversibel. Bis zu 30 % dringen in Erythrozyten ein (instabile Bindung).

Zur Nomenklatur:

EDTA = Äthylendiamintetraessigsäure

Hippursäure = Benzoylaminoessigsäure

Jothalamat = Ein Gemisch aus Natrium und Meglumin

Jothalamat

8. Verwendete Röntgenkontrastmittel

Während unserer Versuche wurden insgesamt 10 verschiedene Röntgenkontrastmittel getestet:

1.) Conray 70	7 Patienten
2.) Urografin 76 %	zus. 8 Patienten
3.) Urovison	
4.) Biligram	zus. 6 Patienten
5.) Bilivistan	
6.) Biligrafin	zus. 4 Patienten
7.) Biligrafin forte	
8.) Biloptin	3 Patienten
9.) Orabilix	6 Patienten
10.) Cholebrine	5 Patienten

Die Kontrastmittel 2), 3) sowie 4), 5) und 6), 7) sind verschiedene Salze der gleichen Grundsubstanz. Die nierendgängigen Kontrastmittel sind Nr. 1), 2), 3). Sie werden allesamt intravenös appliziert. Die gallengängigen Kontrastmittel sind Nr. 4), 5), 6), 7), 8), 9), 10). Von diesen Medikamenten werden intravenös appliziert Nr. 4), 7), 5), 6). Nr. 8), 9) und 10) werden oral appliziert.

Alle von uns verwendeten Röntgenkontrastmittel gehören zur Generation der trijodierten Kontraststoffe.

Conray 70	ist ein Gemisch des Natrium und Meglumin- iothalamat 5-Acetylamino-2,4,6-trihodisophtalsäure- methylglucaminsalz (Methylglucamin-jotha- lamat)
Orabilix	Na-Bunamiodyl Na-Salz der alpha-(Äthyl-3-(2,4,6trijod)- 3-Butyrylamino-phenyl)acrylsäure
Cholebrine	Adidum iocetamicum N-Acetyl-N-(3-amino-2,4,6 trijodphenyl) -2-methyl-beta-alanin
Urografin 76 %	ist ein Gemisch des Natrium- und Methyl- glucaminsalzes (10:66) der Diatrizoesäure
Urovison	ist ein Gemisch des Natrium und Methyl- glucaminsalzes (40:18) der Diatrizoesäure
Biligram	ist das N-Methylglucaminsalz der Jodglucamin- säure
Bilivistan	ist ein Gemisch des Natrium- und Methyl- glucaminsalzes (2:3) der Jodglycaminsäure
Biligrafin	ist das Methylglucaminsalz des Adipiodon Adipinsäure-bis-(3-carboxy-2,4,6,-anilid

Biloptin β - (3-dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodphenyl)-propionsaures Natrium
Natrii iopodas

9. Methodik

Bei unseren Versuchen zur Feststellung von Clearance-Änderungen unter Gabe von Röntgenkontrastmitteln entschieden wir uns für das Verfahren der Clearancebestimmung mit Hilfe der 'single shot' Methode.

Wir führten unsere Untersuchungen mit einem Funktionsmeßplatz (Nucleopan 2K) der Firma Siemens durch. Der Meßplatz war mit zwei Uptake-Sonden und einer Bohrlochsonde ausgerüstet. Die Uptake-Sonden trugen den Meßkopf 2 mit einem 1 3/4" x 2" Kristall. Ihnen war der Weitwinkelkollimator 2c aufgesetzt. Dieser Kollimator wies folgende Daten auf:

Der Abstand Szintillationszähler zu Kristallkollimatorende beträgt 17,6 cm. Bei einem Abstand Objektebene zu Kollimatorende von 0 cm wird eine Fläche von 20 cm Ø zu 100 % erfaßt.

Die Impulsausbeute konnte gleichzeitig über einen linearen Kurvenschreiber und eine digitale Zahlenausgabe registriert werden. Zu Beginn der Versuche wurde der Meßbereich der einzelnen Nuclide gemäß ihren Energiespektren festgelegt. Für ^{131}J verwendeten wir die Fensterbreite 300 + 120 KeV, für ^{169}Yb 90 + 50 KeV und für ^{125}J 90 + 60 KeV. Mit dieser Fensterbreite wurde auch der Bohrlochsondenumrechnungsfaktor für die einzelnen Substanzen bestimmt.

Dieser Faktor wurde folgendermaßen ermittelt:

Die jeweilige Nuklidprobe wurde in einer Tuberkulinspritze im Abstand von 20 cm mit unserer Meßsonde gemessen. Anschließend wurde die Probe in 500 ml Wasser gelöst. 3 ml dieser Lösung wurden dann in der Bohrsonde gemessen. Die Bestimmung des Bohrlochsondenfaktors erfolgte nach der Formel:

$$\text{Faktor} = \frac{\text{Impulse Bohrloch} \times 500}{\text{Impulse Sonde} \times 3}$$

Diese Bestimmung wurde im Laufe der Versuchsserien mehrfach wiederholt.

Vor den einzelnen Versuchen wurden die Fensterbreiten der jeweilsverwendeten Radioaktivität eingestellt. 50 μ Ci der Radiopharmaka, in einer Tuberkulinspritze aufgezogen und mit physiol. Kochsalzlösung auf ein Gesamtvolumen von 0,3 ml aufgefüllt, um eine in allen Fällen gleiche Meßgeometrie zu erhalten, wurden im Abstand von 20 cm mit einer Uptake-Sonde vorgemessen. Zur Registrierung des Aktivitätsabfalles wurde der Patient auf eine Liege gelegt und eine der Uptake-Sonden über den kranialen Oberkörper (linke Schulter) im Abstand von 0 cm (Kollimatorende zu Objekzebene) gestellt.

9.1. Allgemeine Versuchsvorbereitungen

Die Patienten waren angehalten, einige Tage vor Versuchsbeginn jegliche Medikamente abzusetzen, die mit den Radiopharmaka um die Ausscheidung konkurrieren und somit zu einer Verfälschung der Clearancewerte führen konnten. Zu diesen Substanzen, die im proximalen Tubulus sezerniert

werden, gehören Salizylate, Chlorothiazid, Phenylbutazon, Sulfinpyrazon. Gerade Medikamente, wie Chlorothiazide und Benzothiazide, die als Diurotika Verwendung finden, können die tubuläre Sekretion auch der Harnsäure vermindern. Auf der anderen Seite können Medikamente wie Aspirin, Phenylbutazon und Probenicid die Plasmaeiweißbindung des Urats stören (26).

9.2. Versuchsgang

2 Stunden vor Versuchsbeginn bekam der Patient 10 ml/kg KG Kamillentee zu trinken. Eine halbe Stunde vor Beginn wurde dann in eine Cubitalvene eine Braunüle gelegt, an die eine Dauertropfinfusion mit Ringerlösung angeschlossen wurde. Durch Regelung der Tropfenzahl je nach ausgeschiedener Urinmenge erreichten wir, daß sich die Patienten für die Dauer des Versuches in einem gleichmäßigen Hydrierungszustand befanden und etwaige Clearanceänderungen nicht durch äußere Einflüsse, wie etwa durch das Kontrastmittelvolumen, entstehen konnten. Anschließend wurde am contralateralen Arm eine weitere Braunüle angebracht. Nun wurde die Meßsonde über die jeweils laterale, craniale Thoraxhälfte des Patienten im Abstand von 1 cm gestellt, die der späteren Applikationsstelle der Radioaktivität contralateral gegenüber lag.

Um unser Versuchsziel, die Erfassung der Änderung der GFR als auch die Totalclearance unter Röntgenkontrastmitteldgabe zu erreichen, mußten wir je eine Bestimmung der GFR und der Totalclearance vor und nach der Kontrastmitteldgabe durchführen. Der zeitliche Ablauf ist aus untenstehendem Schema zu ersehen (Fig 1):

Die Applikation der ersten $50 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ -Hippuran erfolgte in die Braunüle, die sonst für die Dauerinfusion bestimmt war. Die vorgemessene Applikationsspritze wurde mehrfach mit Blut durchgespült, um die in der Spritze verbleibende Restaktivität möglichst gering zu halten. Der Applikationszeitpunkt wurde genau festgehalten. Gleichzeitig wurde mit der externen Messung der Körperteilaktivität durch die Sonde begonnen. Diese Messungen der Teilkörperradioaktivitätsabfallkurve wurden mit dem linearen Kurvenschreiber aufgezeichnet. Sieben und siebzehn Minuten p.i. wurde am zur Applikationsstelle contralateralen Arm ca. 8 ml Blut abgenommen. Der genaue Zeitpunkt der Blutabnahme wurde mit einem Markierer auf dem o.a. Kurvenzug festgehalten. Der mitlaufende Kurvenschreiber zeichnete die abfallende Körperaktivitätskurve bis 30 Minuten p.i. auf. Die Meßfenster wurden nun auf das im Anschluß verwendete ^{169}Yb im Vorversuch bzw. ^{125}J im Hauptversuch eingestellt. 10 Minuten bzw. 20 Minuten nach der Applikation dieser Radiopharmazeutika wurden Blutproben abgenommen. 30 min. p.i. wurde das i.v. Kontrastmittel anstelle der Dauerinfusion an die Braunüle angeschlossen. Die Kontrastmittelinjektion dauerte im Durchschnitt 10 min. Die zeitliche Mitte der Kontrastmittelgabe wurde bestimmt. Wiederum 10- und 20 min. (d. h. 40- und 50 min. nach Beginn) nach diesem Zeitpunkt wurden Blutproben entnommen.

Eine Stunde p.i. wurde erneut ^{131}J -Hippuran injiziert und nochmals nach o.a. Methode eine Clearanceperiode von 30 min. mit den zwei dazugehörenden Blutabnahmen durchgeführt. Die drei Meßperioden wurden mehrfach durch Röntgenaufnahmen, sowie durch zweimaliges Aufstehen zum Urinlassen gestört. Die Zentrierung der Sonde auf den vorher gemessenen Körperbereich war jedoch stets exakt möglich, da der Be-

reich mit Rotstift genau markiert worden war. Die drei leeren Tuberkulinspritzen wurden, wie bei der Vormessung im Abstand von 20 cm in derselben Sonde nachgemessen. Die tatsächlich applizierte Aktivität ließ sich durch Subtraktion der Impulsraten ermitteln. Die gewonnenen Blutproben wurden anschließend zentrifugiert. Mittels einer Pipette wurden 3 ml Serum entnommen und im Bohrloch eine Minute lang unter Abzug des Nulleffektes gemessen. Bei niedrigen Impulsraten wurde die Meßzeit verlängert und die Messung öfters wiederholt. Die Serumproben mit den in ihnen enthaltenen Radioaktivitäten wurden ebenso im Meßbereich des im Versuch mit verwendeten Nuklids gemessen, um etwaig auftretende Fremdeinstrahlungen durch das gleichzeitig verwendete Nuklid in ihrem Ausmaß zu erkennen. Durch die unterschiedliche Einstellung der Impulshöhenanalysatoren war es möglich, die Impulsraten beider Radiopharmaka zu trennen. Alle erhaltenen Daten wurden in einem Versuchsprotokoll (Fig. 2) festgehalten. Die Bestimmung der Harnsäure im Plasma und Urin erfolgte nach der von ZÖLLNER (26) angegebenen Methode. Das Kreatinin wurde nach der Jaffe-Reaktion im Auto-Analyzer bestimmt.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Mittelwert und Streuung (1s) wurden nach allgemein in der Statistik gebräuchlichen Methoden errechnet. Die Vergleiche der verbundenen und unverbundenen Daten erfolgte nach dem entsprechenden T-Test nach STUDENT.

Name: Alter

Diagnosen:

Kontrastmittel:

Radiopharmaka:

applizierte Aktivität: 1.) ^{131}J -Hippuran :
 2.) ^{125}J -Jothalamat od. ^{169}Yb -EDTA
 3.) ^{131}J -Hippuran :

Messung der Serumproben im Bohrloch:

Fensterbreite: 300+120 90+50 oder 90+60

^{131}J -Hipp. 7'

" 17'

^{125}J -Joth. 7'

" 17'

" 37'

" 47'

oder

^{169}Yb -EDTA 7'

17'

37'

47'

^{131}J -Hipp. 7'

17'

Nulleffekt des Bohrloches:

Meßzeit:

Fig. 2: Versuchsprotokoll

	$^{131}\text{J}_\text{I}$ T_1	$^{131}\text{J}_\text{I}$ T_2	^{169}Yb T_3	^{169}Yb T_4	^{169}Yb T_5	^{169}Yb T_6	$^{131}\text{J}_\text{II}$ T_7	$^{131}\text{J}_\text{II}$ T_8	Röntgenkontrast- mittel
1	253	258		90.3		82			Urovison
2	328	376		98		78.5			Conray 70
3	150	191	92	92	93	95.5	89	184	"
4	376	360	111	112	41	38	135	147	"
5	572	612	185	204	96.4	109	308		"
6	212	146	140	55	49.5	38,7	158.5	83	Urovison 30 %
7			85.5	91	95	113	225	292	Conray 70
8	440	388	171	156	97	84	469	375	"
9	675	535	256	205	108	106	400	194	Urografin 76 %
10	464	425	83.5	87.5	52.5	58	379	315	"
11	571	440	160	72	64.2	68.5	446	313	"
12	565	555	153	98.5	73.5	61.5	425	296	Ø
13	390	415	90	73.3	74.3	57.5	543	425	Urovison
14	486	486	149	72.1	63.2	55.5	570	415	"
15	384	335	106	57.5	54.5	56.5	650	551	Biligram 17 %
36	236	240	74.4	61	61.5	66.4	217	230	Orabilix
37	322	361	83.5	65.6	53	60	272	284	Ø
38	326	265	112	85.5	93	106	194	117	Biligrafin forte

Tab. 1: Clearancewerte Vorversuche
alle Angaben in ml/min

PAT	$^{131}\text{J}_1$ T ₁	$^{131}\text{J}_2$ T ₂	$^{125}\text{J}_3$ T ₃	$^{125}\text{J}_4$ T ₄	$^{125}\text{J}_5$ T ₅	$^{125}\text{J}_6$ T ₆	$^{131}\text{J}_{\text{II}}$ T ₇	$^{131}\text{J}_{\text{II}}$ T ₈	
16	518	486	125.5	118	124	119	514	475	Bilivistan
17	556	505	156	161.5	177.5	176	525	510	Urografin 76
18	615	591	87.8	97.5	99	114	595	480	Biligradin forte
19	500	482	161	161	157	159	502	442	Biloptin
20	315	330	100	95	74.5	82	330	278	Bilivistan
21	525	542	147.5	129.1	130.9	130	530	528	Biligram
22	515	532	455	176	246	240	459	495	"
23	500	437	141.5	151.5	120	117	414	350	"
24	459	415	186	184	134.5	141	429	401	ø
25	512	470	174.5	208	180	195	512	531	Conray 70
26	564	490	239	244	186	204	554	541	Biligradin
27	212	220	104.5	99	105.5	102.1	210	134	ø
28	235	289	119.5	94.5	84.5	97.5	212	232	ø
29	275	325	216	236	237	256	480	470	Biloptin
30	269	266	165.5	173	187	169	280	267	Orabilix
31	435	406	129.5	120	115.5	122	358	357	"
32	464	447	105.5	93.4	92	91.5	441	456	"
33	372	340	180	160	170	177	350	353	"

Tab. 2: Clearancewerte Hauptversuche
alle Angaben in ml/min.

PAT	$^{131}\text{J}_{\text{T}_1}$	$^{131}\text{J}_{\text{T}_2}$	$^{125}\text{J}_{\text{T}_3}$	$^{125}\text{J}_{\text{T}_4}$	$^{125}\text{J}_{\text{T}_5}$	$^{125}\text{J}_{\text{T}_6}$	$^{131}\text{J}_{\text{T}_7}$	$^{131}\text{J}_{\text{T}_8}$	$^{131}\text{J}_{\text{II}}$
34	345	310	189	177	178	173	308	319	Solubiloptin
35	334	330	149	144	145	151	334	358	Orabilix
39	590	476	138	139	139	148	491	380	ø
40	351	330	134.5	100	90	104.5	425	294	ø
41	350	334	96.5	96.5	64.4	64.7	266	248	ø
42	293	274	101	94.5	87.3	91.3	290	288	Cholebrine
43	412	381	122	118	120	127.5	400	381	Biligradin forte
44	239	221	136	135	137	128	258	232	Cholebrine
45	273	275	181	83	96	74.3	270	222	"
46	351	306	97	96.5	132.5	123	383	286	"
47	350	364	128.5	125	143	126	312	315	"
48	185	182.5	153	146					ø
49	360	342	114	83	65.5	84	372	346	ø

Fortsetzung Tab. 2:
 Clearancewerte Hauptversuche
 alle Angaben in ml/min.

Pat.	Werte in ml/min
10	444,5
15	359,5
38	295,5
17	530,5
19	491,0
21	533,5
23	468,5
26	572,0
31	420,5
32	455,5
34	327,5
35	332,0
39	533,0
42	283,5
43	396,5
44	230,0
45	274,0
49	351,0

Tab. 3: RPF-Clearancewerte ($^{131}\text{J}_{\text{I}}$ -Hippuran) für
18 Gesunde ohne Kontrastmittelgabe

Pat.	oral	Ø
19	- 19	
24		- 22
27		- 44
28		- 40
30	6	
31	- 63	
32	- 7	
33	- 4,5	
34	- 14	
35	14	
39		- 97,5
40		19
41		- 85
42	5,5	
44	15	
45	- 28	
46	- 44	
47	- 43,5	
49		8

Tab. 4: Δ ^{131}J -Hippuran ($^{131}\text{J}_{\text{II}}$ Hippuran - $^{131}\text{J}_{\text{I}}$ Hippuran)
für Patienten ohne i. v. Kontrastmittel
aufgeteilt in: orale Kontrastmittel
keine Kontrastmittel = Ø

Pat.

16	- 7,5	$n = 10$
17	- 13	
18	- 65,5	
20	- 18	
21	- 4,5	
22	- 46,5	
23	- 86,5	
25	30,5	
26	20,5	
43	- 6	
44	15	$n = 4$
45	- 28	
46	- 44	
47	- 43,5	

Tab. 5: Δ ^{131}J -Hippuran ($^{131}\text{J}^{\text{II}}$ Hippuran - $^{131}\text{J}^{\text{I}}$ Hippuran)
für 10 Patienten mit i. v. Kontrastmittelgabe
und 4 Patienten mit orale Langzeitkontrastmittel-
gabe

Pat.	$T_1 - T_2$	$T_7 - T_8$
17	530,5	517,5
19	491	472
21	533,5	529
23	468,5	328
26	527	547,5
31	420,5	357,5
32	455,5	448,5
34	327,5	313,5
35	332	346
39	533	435,5
42	283,5	289
43	396,5	390,5
44	230	245
45	274	246
49	351	359

Tab. 6: Mittelwerte der ^{131}J -Hippuran-Clearancewerte
aus $(T_1 - T_2)$ und $(T_7 - T_8)$ für 18 Gesunde

Pat.	$T_1 - T_2$
16	502
18	603
20	322,5
22	523,5
24	437,5
25	491
27	216
28	262
29	300
30	267
33	356
39	533
40	340
41	342
46	328
47	357
48	183

Tab. 6 a: Mittelwert der ^{131}J -Hippuran Clearance aus $T_1 - T_2$ für 17 Diabetiker, Gichtiker und Hypertoniker

- 13	15 Gesunde
- 19	
- 4,5	
- 86,5	
20,6	
- 63	
- 7,0	
- 14,0	
14	
- 97,5	
5,5	
- 6	
15	
- 28	
8	
- 7,5	8 Gichtkranke
- 18	
- 46,5	
- 22	
30,5	
- 44	
19	
- 44	
- 7,5	8 Hypertoniker
- 65,5	
- 18	
- 64,5	
- 40	
- 4,5	
19	
- 85	
- 46,5	4 Diabetiker
30,5	
- 44	
- 43,5	

Tab. 7: Δ ^{131}J -Hippuran ($^{131}\text{J}^{\text{II}}$ Hippuran - $^{131}\text{J}^{\text{I}}$ Hippuran)
für 15 Gesunde

	$T_3^{125_J I}$	$T_3^{125_J I}$	Mittel aus $T_3 - T_4$	$T_4^{125_J I}$	$T_4^{125_J I}$	$T_5^{125_J II}$	$T_5^{125_J II}$	Mittel aus $T_5 - T_6$	T_6	$T_6^{125_J II}$
17		156,0	158,5	161,5						
19		161	161	161						
21		147,5	137,8	129,1		157,0		158,0	159,0	
23		141,5	146,5	151,1						
26		239	241,5	244						
31		129,5	124,7	120		115,5		118,7	122	
32		105,5	99,3	93,4		92,0		91,7	91,5	
34		189	183	177		178		175,5	173	
35		149	165,5	144		145		148	151	
39		138	138,4	139		139		143,5	148	
42		101	97,7	94,5		87,3		89,3	91,3	
43		122	120	118						
44		136	135,5	135		137		132,5	128	
45		181	132	83		96		85,1	74,3	
49		114	98,5	83		65,5		74,7	84	

Tab. 8: ^{125}J -Jothalamat Werte in ml/min
für 15 Gesunde

Tab. 8 a: ^{125}J -Jothalamat Werte in ml/min
für 10 Gesunde

$^{125}\text{J-Joth.}$
 $T_6 - T_4$

19	- 2	oral
29	20	n = 13
30	- 4	
31	2	
32	- 1,9	
33	17	
34	- 4	
35	7	
42	- 3,2	
44	- 7	
45	- 8,7	
46	26,5	
47	1	

$^{125}\text{J-Joth.}$
 $T_6 - T_4$

16	1
17	14,5
18	16,5
20	- 13
21	0,9
22	64
23	- 34,5
25	- 13
26	- 38
43	9,5

27 3,1 unbehandelt
28 3 n = 6
39 9
40 4,5
41 - 31,8
49 1

Tab. 9 a: $\Delta^{125}\text{J-Jothalamat Werte}$
(Werte $T_6 - T_4$) für mit i.v.
Kontrastmittel behandelte
Patienten

Tab. 9: $\Delta^{125}\text{J-Jothalamat Werte}$ (Werte $T_6 - T_4$)
für nicht mit i.v. Kontrastmittel behandelte
Patienten

Pat.	$^{125}\text{J-Joth. } T_4$
16	118
18	97,5
19	161
21	129,1
22	176
24	189
25	208
27	99
28	94,5
29	236
30	173
33	160
40	100
41	96,5
47	125
48	146

Tab. 10: ^{125}J - Clearancewerte zum Zeitpunkt T_4
für 17 Hypertoniker, Gichtiker, Diabetiker

11. Ergebnisse

Unsere Versuche mit ^{131}J -Hippuran bringen folgende Ergebnisse:

1.) Bei der Bestimmung des RPF eines Kollektivs aus 18 Gesunden mit ^{131}J -Hippuran (Tab. 3) erhalten wir im Mittel eine Clearance von 402 ml/min. Die Streuung 1s beträgt 100 ml/min.

2.) Unsere Versuche zeigen weiterhin, daß sich beim Vergleich der Clearanceänderungen (ermittelt aus den Mittelwerten der Ergebnisse zum Zeitpunkt $T_1 - T_2$ mit denen von $T_7 - T_8$ s. Bild 1) zweier Kollektive aus (s. Tab. 4)

A) 7 Patienten ohne Kontrastmittelgabe

B) 12 Patienten mit oraler Kontrastmittelgabe

keine signifikanten Unterschiede ergeben.

$\bar{x}$ Kollektiv A = - 37.35

$\bar{x}$ Kollektiv B = - 20.25

$$0.1 < p < 0.15$$

3.) Außerdem sehen wir, daß sich beim Vergleich der Clearanceänderungen zweier Kollektive aus (s. Tab. 5)

C) 10 Patienten mit i.v. Kontrastmittelgabe

D) 4 Patienten mit oraler Langzeit-Kontrastmittelgabe

keine signifikanten Unterschiede ergeben:

$\bar{x}$ Kollektiv C = - 19.65

$\bar{x}$ Kollektiv D = - 25.15

$$0.35 < p < 0.40$$

Da sich bei den Vergleichen in 2) und 3) keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen, kann man die je-

weils in 2) und 3) verglichenen Patienten, als ein Kollektiv zusammenfassen und sie in 4.) gegenüberstellen:

4.) Beim Vergleich der Clearanceänderungen zweier Kollektive aus (s. Tab. 4 und Tab. 5)

E) 14 Patienten mit i.v. Kontrastmittelgabe $n = 10$ und oraler Langzeitkontrastmittelgabe $n = 4$

F) 19 Patienten mit oraler Kontrastmittelgabe $n = 12$ und Leerversuchen $n = 7$

ergeben sich keine signifikanten Unterschiede

$\bar{x}$ Kollektiv E = - 21.21

$\bar{x}$ Kollektiv F = - 23.36

$$0.40 < p < 0.45$$

5.) Da sich bei Vergleich 4) zwischen den Kollektiven E) und F) keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen, kann man die absoluten Änderungen der RPF-Werte vor und nach Kontrastmittelgabe an einem Kollektiv aus 15 Gesunden, die sowohl unbehandelt blieben, als auch i.v. Kontrastmittel erhielten, berechnen (s. Tab. 6).

$\bar{x}$ ante inj. = 410 ml/min

$\bar{x}$ post inj. = 391 ml/min

$$0.025 < p < 0.05$$

6.) Bei einem Vergleich der RPF-Clearancewerte (ermittelt aus dem Mittelwert der Ergebnisse zum Zeitpunkt $T_1 - T_2$) zweier Kollektive (s. Tab. 6 und Tab. 6 a) aus:

G) 15 Gesunden

H) 17 an Diabetes, Gicht oder Hypertonie Erkrankten
läßt sich kein signifikanter Unterschied erkennen

$\bar{x}$ Kollektiv G = 410 ml/min

$\bar{x}$ Kollektiv E = 373 ml/min

$$0.15 < p < 0.2$$

Weiterhin läßt sich feststellen, daß sich beim Vergleich der Clearanceänderung zweier Kollektive aus (s. Tab. 7):

I) 15 Gesunden

K) 8 Gichtkranken

kein signifikanter Unterschied erkennen läßt.

$\bar{x}$ Kollektiv I = - 18.36

$\bar{x}$ Kollektiv K = - 16.36

$$0.45 < p < 0.475$$

dasselbe gilt für den Vergleich zweier Kollektive aus (s. Tab. 7):

I) 15 Gesunden

L) 8 Hypertonikern

$\bar{x}$ Kollektiv I = - 18.36

$\bar{x}$ Kollektiv L = - 33.25

$$0.15 < p < 0.20$$

und für den Vergleich zweier Kollektive aus (s. Tab. 7):

$\bar{I}$) 15 Gesunde

$\bar{M}$) 4 Diabetiker

$\bar{x}$ Kollektiv I = - 18.36

$\bar{x}$ Kollektiv L = - 25.87

$$0.35 < p < 0.40$$

Unsere Versuche mit ^{125}J -Jothalamat bringen folgende Ergebnisse:

1.) Bei der Bestimmung der GFR eines Kollektivs (s. Tab.8) aus 15 Gesunden (Mittelwert der Ergebnisse aus $T_3 - T_4$) mit ^{125}J -Jothalamat erhalten wir im Mittel eine Clearance von 133.57 ml/min
Die Streuung 1s beträgt 29.84

2.) Ein Vergleich der Clearanceänderungen (ermittelt aus den Ergebnissen zum Zeitpunkt T_6 minus denen zum Zeitpunkt T_4 s. Bild 1) zweier Kollektive aus (s. Tab. 9):

A) 6 unbehandelten Patienten

B) 13 mit oralen Kontrastmitteln behandelten Patienten
läßt sich kein signifikanter Unterschied erkennen

$$0.1 < p < 0.15$$

Die Berechnungen in 2) zeigen, daß sich die Clearancewerte gleichmäßig ändern. Wir fassen diese beiden Kollektive (also die unbehandelten, als auch die mit oralen Kontrastmitteln behandelten Patienten) als ein Kollektiv zusammen, und stellen sie den mit i.v. Kontrastmitteln behandelten Patienten gegenüber:

3.) Ein Vergleich der Clearanceänderungen zweier Kollektive aus (s. Tab. 9 - 9a):

D) 19 nicht mit i.v. Kontrastmitteln behandelten Patienten

E) 10 mit i.v. Kontrastmitteln behandelten Patienten
läßt keinen signifikanten Unterschied erkennen.

$$0.45 < p < 0.475$$

4.) Da sich bei dem in 3) gemachten Vergleich keine signifikanten Unterschiede ergeben, überprüften wir an einem Kollektiv aus 10 Gesunden, die zum Teil Kontrastmittel erhielten, zum Teil nicht, ob sich die Clearance absolut ändert (s. Tab. 8 - 8a). Es ist keine signifikante Änderung zu erkennen.

$$0.3 < p < 0.35$$

5.) Weiterhin können wir feststellen, daß sich zwischen der GFR zweier Kollektive (s. Tab. 8 - Tab. 10) aus:

F) 15 Gesunden

G) 17 an Hypertonus, Gicht oder Diabetes Erkrankter zum Zeitpunkt T_4 kein signifikanter Unterschied ergeben.

x 15 Gesunde = 135.6 ml/min

x 17 Erkrankter = 141.47 ml/min

$$0.35 < p < 0.40$$

Bei der Überprüfung der Clearanceänderungen unter den von uns verwendeten Kontrastmitteln finden wir folgende Ergebnisse:

1.) Cholebrine

An einem Kollektiv aus 5 Patienten ergibt sich keine statistisch signifikante Änderung der GFR: $0.25 < p < 0.30$
auch die Änderung des RPF ist statistisch nicht signifikant

$$0.35 < p < 0.30$$

2.) Orabilix

An einem Kollektiv aus 5 Patienten ergibt sich keine Änderung der GFR $0.20 < p < 0.25$
auch die Änderung der RPF ist statistisch nicht signifikant $0.487 < p < 0.49$

3.) Conray 70

An einem Kollektiv aus 7 Patienten ergibt sich eine statistisch signifikante Änderung des RPF

$$0.025 < p < 0.05$$

4.) Urovison

An einem Kollektiv aus 5 Patienten ergibt sich eine statistisch signifikante Änderung des RPF

$$0.01 < p < 0.0125$$

5.) Urografin

An einem Kollektiv aus 3 Patienten ergibt sich keine statistisch signifikante Änderung des RPF

$$0.15 < p < 0.20$$

12. Diskussion

Die Bestimmung sowohl glomerulärer als auch tubulärer Funktionen mit Hilfe der 'single injektion' Methode hat in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen. Neben Arbeiten (7, 13, 23, 38, 42, 44, 48, 49, 55, 59), die eine gute Übereinstimmung ihrer Ergebnisse mit den bisher üblichen Standard-Clearance Verfahren ergeben, sind jedoch auch Untersuchungen mit einer nicht ausreichenden Korrelation der Untersuchungsergebnisse erschienen (36, 37, 58, 60). Ein abschließende Urteil über die 'single injektion' methode ist daher immer noch nicht zu geben (9, 35, 36). Allerdings kann durch Ausschaltung verschiedener Fehlerquellen bzw. Änderungen der Versuchsanordnung eine ausreichende Korrelation erstellt werden.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen galten der Erkennung von Clearanceänderungen (GFR und RPF) unter Gabe verschiedener Röntgenkontrastmittel. Die Bestimmung der GFR wurde während der Vorversuche mit $^{169}\text{Yb-EDTA}$, und die des RPF mit $^{131}\text{J-Hippuran}$ vorgenommen.

Die gleichzeitige Verwendung von $^{131}\text{J-Hippuran}$ und $^{169}\text{Yb-EDTA}$ war jedoch mit großen Schwierigkeiten verbunden. Es konnte zwar durch genaues Einstellen der Meßfenster die

Strahlungsenergie des ^{169}Yb sowohl der externen, als auch der Serumaktivität, getrennt von der Strahlungsenergie des ^{131}J gemessen werden, obwohl die Comptonstrahlung des ^{131}J in das ^{169}Yb Fenster einstrahlte. Diese geringe Beeinflussung ist unter anderem durch das schnelle Verschwinden des ^{131}J -Hippurans aus dem Serum (hohe renale Elimination) zu erklären. Bei unseren Untersuchungen war der zur Zeit der ^{169}Yb Injektion im Plasma vorhandene Teil des ^{131}J -Hippurans schon auf ca. 10 % der ursprünglich injizierten Gesamtaktivität abgefallen.

Im Gegensatz dazu konnte jedoch der extern als auch der im Serum gemessene Strahlungsanteil des ^{131}J während der zweiten Clearanceperiode nicht ausreichend von dem zu diesem Zeitpunkt noch in erheblichem Maße im Blut vorhandenen ^{169}Yb -Nuklid getrennt werden.

Als Gründe hierfür sind zum einen die langsamere renale Eliminationsrate des ^{169}Yb -EDTA (HWZ 60 - 100 min) und das damit verbundene längere Verweilen im Intravasalraum zu nennen, zum anderen führt der harte Strahlenanteil des ^{169}Yb Spektrums (308 KeV), des wie gesagt zu diesem Zeitpunkt noch reichlich vorhandenem Nuklids zu einer Beeinflussung der ^{131}J Messung, die nicht genügend ausgeglichen werden konnte. Dieses Problem wurde auch von PIXBERG und PFEIFFER gesehen (38, 39).

Aus den eben genannten Gründen war eine sichere Bestimmung des RPF der zweiten Clearanceperiode nicht mehr möglich und damit unser Versuchsziel, die Überprüfung der Clearanceänderungen nicht zu erreichen. Diese methodischen Schwierigkeiten zwangen uns in den Hauptversuchen einen anderen Stoff zur Bestimmung der GFR zu benutzen. Als Ersatz ver-

wendeten wir ^{125}J -Jothalamat.

Die Schwierigkeiten, die sich für dieses Radiopharmakon durch gleichzeitige Applikation des zu untersuchenden Röntgenkontrastmittel Conray 70, das seiner Struktur nach Jothalamat ist, durch konkurrierende Elimination aus der Niere ergeben konnten, umgingen wir durch nur einmalige Benutzung von Conray 70 während der Hauptversuche.

Unsere Untersuchungen über Clearanceänderungen unter Röntgenkontrastmitteln wurden ergänzt durch gleichzeitig an denselben Patienten vorgenommenen Messungen der Plasmaharnsäurekonzentration bzw. der Harnsäureausscheidung. GLASSER (14) fand bei diesen Untersuchungen folgende Ergebnisse:

Von den 10 von uns untersuchten Kontrastmitteln konnten 5 keine signifikante Senkung der Plasmaharnsäurekonzentration bzw. Änderung der Harnsäureausscheidung hervorrufen. Diese Medikamente waren Biligram, Bilivistan, Biligradin, Biligradin forte und Biloptin. Die Kontrastmittel, die zu einer signifikanten Änderung führten, waren Conray 70, Urogratin, Urovison, Orabilix und Cholebrine.

Die Abnahme der Plasmaharnsäurekonzentration lag bei diesen Medikamenten zwischen 4.0 % und 61.8 %, die Zunahme der Uratausscheidung lag zwischen 37.6 % und 492 %. Sowohl Cholebrine als auch Orabilix, die mit 194.2 %, 37.6 % und 492 % (Cholebrine), bzw. 422.7 % (Orabilix) die höchsten prozentualen Steigerungen der Harnsäureausscheidung hervorrufen, zeigten bei den von uns vorgenommenen Clearancebestimmungen keine statistisch signifikante Erhöhung der

GFR oder des ERPF. Beide Medikamente wurden oral appliziert.

Zwei andere Kontrastmittel, welche i.v. appliziert wurden, nämlich Conray 70 und Urovison, zeigten bei einer prozentualen Steigerung der Uratausscheidung von 142.6 %, 111.6 %, 150.4 % (Conray 70), 121,4 % (Urovison) bei unseren Untersuchungen eine signifikante Abnahme der GFR.

Urografin, ebenfalls ein i.v. appliziertes Kontrastmittel, erhöhte die Harnsäureausscheidung um 133.8 %, 69.3 % und 120 %. Eine signifikante Änderung der GFR unter diesem Medikament war nicht zu erkennen.

Die Zueinanderordnung der Ergebnisse beider Untersuchungen, sowohl der Bestimmung der Plasmaharnsäurekonzentration und der Uratausscheidung, als auch der Clearance zeigen, daß eine signifikante Änderung der gemessenen Harnsäuremengen nicht mit einer Erhöhung des ERPF bzw. der GFR erklärt werden können. Eine Erhöhung der Harnsäureausscheidung muß daher durch andere Mechanismen, z. B. bessere Ausnutzung des aktiven Transportsystems in den Nierentubuli s. S. 3 bzw. induktive Aktivierung des Urattransportsystems unter den von uns geprüften Kontrastmitteln, erklärt werden.

Einschränkend wirkt die Tatsache, daß eine Steigerung der Uratexkretion z. T. bis zu 12 h Anlaufzeit bedurfte, wohingegen die Clearancemessungen insgesamt einen Zeitraum von ca. 2 h verfolgten.

Offen bleiben muß die Frage, ob die signifikante Senkung der GFR unter Conray 70 und Urovison als ein spezifischer Effekt der Kontrastmittel anzusehen ist, oder ob es nur

eine Verstärkung der von PIXBERG (39) gemachten Beobachtung, nämlich der Abhängigkeit der GFR Werte von der Zeit ist. Die Tendenz zu abnehmender Clearance ist mit größer werdendem zeitlichem Abstand zur Injektion fast immer nachweisbar. Die Formel

$$C_L = \frac{-dm}{dt \cdot C_p}$$

ist also nicht unabhängig von der Zeit. Die Auswirkungen dieser Beobachtung scheinen jedoch im allgemeinen nicht in dem Bereich zu liegen, der eine ausgesprochene Änderung der Clearance überdecken kann. Allerdings empfiehlt auch MERTZ (27) die Clearancewerte einer Periode zu mitteln um eine größere Genauigkeit zu erhalten.

Die von uns vorgenommenen Untersuchungen ließen erkennen, daß sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Clearanceänderungen innerhalb der von uns untersuchten Zeitspanne von ca. 2 h zwischen i.v. und oral applizierbaren Kontrastmitteln ergibt. Beide Kontrastmittel änderten weder GFR noch ERPF signifikant. Einer Änderung der Clearance hätte ein spezifisch pharmakodynamischer Effekt der Röntgenkontrastmittel zu Grunde liegen müssen, denn die Höhe der Flüssigkeitszufuhr war bei i.v. applizierten Kontrastmitteln gering und bei oral applizierten gleich Null, in Bezug auf die einen gleichmäßigen Hydrierungsstand herstellende Flüssigkeitszufuhr.

Weiterhin konnten wir feststellen, daß zwischen den Clearancewerten zweier Kollektive, nämlich einem Kollektiv aus Diabetikern, Gichtikern und Hypertonikern und einem Kollektiv aus Gesunden weder innerhalb der GFR noch des ERPF signifikante Unterschiede erkennbar sind. Eine Erklärung für dieses Verhalten findet sich in der breiten

Streuung der Art und Schwere der Erkrankungen, die wir bei unseren Untersuchungen erfaßten. Dauer und Schwere der Erkrankungen waren anamnestisch nicht zu erfahren, so daß mögliche Komplikationen von Seiten der Nieren zum großen Teil unbekannt blieben. Es ist daher anzunehmen, daß innerhalb des Kollektivs, der wie o.a. Erkrankten eine große Anzahl Patienten ohne ernsthafte Nierenaffectation untersucht wurden.

Der RPF wurde im Mittel auf 410 ml/min bestimmt. Diese im Vergleich zur Standard PAH-Clearance, die allgemein mit 645 ml/min (10) angegeben wird, deutlich erniedrigten Clearancewerte wurden auch von anderen Untersuchern gesehen (1, 36). Für unsere Untersuchungen würde sich ein Quotient $^{131}\text{J-Hippuran/C-PAH}$ von 0.63 ergeben.

In der Literatur werden zum Teil ähnliche Quotienten MESCHAN u. Mit. 0.61 - 0.87 (29), SCHLEGEL und Mit. 0.71 - 0.90 (51), zum Teil größere Quotienten SCHWARTZ und MADELOFF (54) 0.81, SCHOLZ und OEFF 0.86 (52), BURBANK und Mit. 0.87 (5), TAUXE u. Mit. 0.88 (57), GREENLAW und HUDGINS 0.84 (15) angegeben. Als Erklärung für dieses Verhalten können zum einen die Eiweiß und Erythrozytenbindungen des $^{131}\text{J-Hippuran}$ angeführt werden (2), zum anderen deuten weitere Befunde daraufhin, daß $^{131}\text{J-Hippuran}$ eine andere Extraktionsrate in den Nierentubuli aufweist als PAH (41). DÜRR u. Mit. (11) ermittelten für PAH eine Extraktionsrate von 0.90 ± 0.04 und für $^{131}\text{J-Hippuran}$ 0.74 ± 0.11 .

Eine zusätzliche Erklärung läßt sich durch die Anwendung der Ganzkörperperclearance mittels Oberkörpermessung geben: PIXBERG und JUST (42) fanden bei der Oberkörpermessung, die Ganzkörperperclearance um etwa 20 % unter entsprechenden

Referenzmethoden. Eine Überbewertung des vasalen Raumes (Herz, Aorta) scheint das auslösende Moment für diese Unterbestimmung zu sein. Trotzdem werden die Messungen als repräsentativ für den Aktivitätsverlauf innerhalb des Körpers angesehen (38).

Die GFR wurde im Mittel auf 133.57 ml/min bestimmt. Die als Bezugsmethode gewählte Inulin-Clearance wird in der Literatur mit 124.5 ml/min angegeben. Die Überschätzung der GFR bei Clearanceuntersuchungen mit radioaktiv markierten Stoffen deckt sich mit Ergebnissen von PABST u. Mit. (36), die ebenfalls eine Überschätzung bei den glomerulär filtrierte Radiopharmaka und eine Unterschätzung der Clearance (s. o. S. 9) bei den tubulär sezernierten fanden.

13. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Bestimmung der GFR und des RPF unter Zuhilfenahme nuklearmedizinischer Methoden. Ausgehend von einer Arbeit über den uricosurischen Effekt verschiedener Röntgenkontrastmittel, war es von Bedeutung GFR und RPF vor und nach Kontrastmittelinjektion zu bestimmen, um sie mit gleichzeitig an denselben Patienten vorgenommenen Untersuchungen über das Verhalten der Plasmaharnsäurekonzentration und Harnsäureausscheidung zu korrelieren.

Bei den von uns in den Vorversuchen verwendeten Clearance-substanzen (^{131}J -Hippuran zur Bestimmung des RPF und ^{169}Yb -EDTA zur Bestimmung der GFR konnten durch gegenseitige Beeinflussung beider Strahlungsenergien, sowohl im

Szintillationszähler, als auch in der Bohrlochsonde, eine genügende Trennung beider Radiopharmaka nicht erreicht werden. Eine Verlaufsbestimmung des RPF war daher nicht möglich. Während der Hauptversuche verwendeten wir daher ^{125}J othalamat anstatt ^{169}Yb -EDTA zur Bestimmung der GFR, um die gegenseitigen Störungen möglichst klein zu halten.

Die Erhöhung der Harnsäureausscheidung unter 5 von insgesamt 10 verwendeten Röntgenkontrastmitteln konnte nicht mit einer Erhöhung der Clearancewerte korreliert werden. Es muß daher ein anderer Mechanismus zu dem gefundenen uricosurischen Effekt beitragen. Es besteht kein Unterschied in der Wirkung zwischen i.v. Kontrastmitteln und oralen Kontrastmitteln in Bezug auf das Verhalten von RPF und GFR.

Bei einem Vergleich der Clearancewerte (RPF und GFR) zwischen Gesunden und einem Kollektiv aus Hypertonikern, Gichtikern und Diabetikern läßt sich kein signifikanter Unterschied erkennen, das Verhalten auf Röntgenkontrastmittel ist gleich.

Die Bestimmung der GFR und des ERPF mit des von uns verwendeten 'single shot' Verfahrens ergibt reproduzierbare Ergebnisse. Ob das Verfahren kurzfristige Clearanceänderungen erfassen kann, bleibt einer weiteren Untersuchung vorbehalten.

Literatur:

- 1) BLAUFox M. D., E. J. POTCHEN, J. P. MERILL:
Measurement of Effective Renal Plasma flow in
Man by External Counting Methods
f. Nucl. Med. 8 (1967) 77
- 2) BONATZ, K. G., H. HARDT, W. E. ADAM, S. BETTGE:
Probleme der Bestimmung des renalen Plasma-
stromes mit ortho-J-¹³¹-Hippursäure
klin. Wschr. 16 (1967) 814
- 3) BOTSCH, H., A. SCHOLZ, K. OEFF:
Simultane Bestimmung von Filtratvolumen und
effektiver Nierenplasmadurchblutung durch
radioaktiv markierte Substanzen bei konstantem
Plasmaspiegel
8. Jahrestag. Ges. Nuclearmed. Hannover 1970
- 4) Breckenridge, A., A. Metcalfe-Gibson
Methods of measuring glomerular-filtration rate.
A comparison of Inulin Vit-B-¹²- and Creatinin
clearances
Lancet 7 (1965) 265
- 5) BURBANK, M. K., W. N. TAUXE, F. T. MAHER, J. C. HUNT:
Evaluation of radio indinated Hippuran for the
estimation of renal plasma flow.
Proc. Mayo Clin 36 (1961) 372
- 6) CHANTLER, C., E. S. GARNETT, V. PARSONS, N. VEALL:
Glomerular filtration rate measurement in man
by the single injection method using ⁵¹Cr-EDTA
Clin. Sci. 37 (1969) 169

- 7) DABAJ E., H. MENDER, W. H. PRITEHARD:
Determination of renal blood flow by single
injection of Hippuran-¹³¹J in man.
Am. Heart. J. 71 (1966) 79
- 8) DECKART, H., H. HERZMANN, W. LOBERS:
Clearance-Untersuchungen mit markierten Sub-
stanzen
Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 858
- 9) DITTRICH P., G. RICCABONA:
Clearanceuntersuchungen mit ¹³¹J-Jothalamat
Wien. Zschr. inn. Med. 49 (1968) 404
- 10) DOCUMENTA-GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage 1968
- 11) DÜRR F., H. NIETH, P. SCHOLLMEYER, E. STEIN, U. FEINE:
Untersuchungen über die renale Extraktion von
Para-amino-hippursäure und von Radiohippuran
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 71 (1965) 683
- 12) EIGLER, J.:
Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik in
der klinischen Nephrologie
Internist 9 (1969) 346
- 13) FARMER C. D., W. N. TAUXE, F. T. MAHER, J. C. HUNT:
Measurement of Renal Function with Radioiodi-
nated Diatrizoate and O-Jodohippurate
Amer. J. Clin. Path. 47 (1969) 9

- 14) GLASSER, A.:
Dissertationsarbeit in Vorbereitung
- 15) GREENLAW, R. H., W. D. HUDGINS:
Correlation of renal clearance technique in dogs:
para-aminohippuric acid compared with radio-
iodinated Hippuran
J. nucl. Med. 5 (1964) 453
- 16) GUTMAN, A. B., T. F. YÜ, L. BERGER:
Tubular secretion of urate in man
J. Clin. Invest. (1959) 1778
- 17) HEINZE, H. G., G. HÖR, H. STEINHOFF, H. W. PABST,
D. HADID:
Jod-¹³¹-Inulin zur Bestimmung des Glomerulär-
filtrates
Münch. med. Wschr. 107 (1965) 1594
- 18) HESSE, L., H. UTHGENANNT:
Simultanbestimmungen der glomerulären und tubu-
lären Clearance mit Radioindikatoren.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 4 (1967) 1030
- 19) HESSE, L., H. UTHGENANNT, W. FÖRSTER:
Clearancebestimmung bei fallendem Plasmaspiegel
mit ⁵¹Cr-EDTA
Atompraxis 10 (1967) 13
- 20) HÖR, G., H.W. PABST, H. STEINHOFF, U. HAUBOLD,
H. G. HEINZE:
Untersuchungen zur Clearance von ¹³¹I-Hippuran,
²⁰³Hg-Salyrgan, ⁵¹Cr-EDTA und ⁵¹Cr-Inulin
In: Radioisotope in der Kreislaufforschung.
Schattauer, Stuttgart 1968

- 21) KIRSCH, W., P. MAY, E. OBERHAUSEN:
Bestimmung des effektiven Plasmastroms der
Einzelnieren mit ^{131}J -Hippuran
Urologe 9 (1970) 135
- 22) KUNI, H., E. H. GRAUL:
Die Methoden der Clearance-Untersuchungen mit
 ^{51}Cr -EDTA im abfallenden Blutspiegel
Atompraxis 13, Heft 8 1967
- 23) MATZER, F. T., W. NEWLON:
Renol Clearance in Man of Pharmaceuticals
Containing Radioactive Iodine. Influence of
plasma binding
J. Amer. med. Ass. 207 (1969) 97
- 24) MARLOW, C. G., G. SHEPPARD:
 ^{51}Cr -EDTA, Hydroxylmethyl- ^{14}C -Inulin for the
determination of glomerular filtration rate
Clin. Chem. Acta 28 (1970) 479
- 25) MAY, P., E. OBERHAUSEN, W. Kirsch:
Die seitengesetzte Bestimmung des effektiven
Nierenplasmastromes mit Radioisotopen
Dtsch. med. Wschr. 4 (1971) 152
- 26) MERK, D. P.:
Giehl Grundlagen, Klinik und Therapie
Thieme Verlag Stuttgart 1971, 1. Auflage
- 27) MERK, D. P.:
Funktionsdiagnostik bei Glomerulonephritis
Niere und Hochdruck 5 (1973) 193

- 28) MERTZ, D.P.:
Physiologische Grundlagen und methodische
Voraussetzungen der renalen Clearance
in: R. Höfer Nierenclearance
Reihe: Nuclearmedizin Hoechst
- 29) MESCHAN, J., H. E. SCHMIDT, F. C., F. C. WATTS,
R. WITCOFSKI:
The utilization of radioactive iodinated
Hippuran for determination of renal clearance
rates
Radiology 81 (1963) 437
- 30) MOLNAR, Gy., I. PAL, M. STÜRZER, L. JAKY:
Determination of glomerular filtration rate
with ^{51}Cr , ^{58}Co , ^{114}In , $^{115\text{m}}\text{In}$, and ^{169}Yb .
Labelled EDTA and DPTA complexes. Symp. on
dynamic studies with radioisotopes in clinical
medicine and research.
IAEA Rotterdam 1970
- 31) MUDGE, G. H., J. CUCCHI, M. PLATTS, J. M. BRIAN O'
CONNELL, W. O. BERNDT:
Renal excretion of uric acid in the dog.
Amer. J. Physiol. 215 (1968) 404
- 32) OBERHAUSEN, E., A. ROMAHN:
Bestimmung der Nierenclearance durch externe
Gammastrahlenmessung
In: Radionuklide in der Lokalisationsdiagnostik
Schattauer Stuttgart 1968

- 33) OBERHAUSEN, E., P. May, B. GLÖBEL, I. EMRANI, W. KIRSCH:
Bestimmung des getrenntseitigen effektiven Nierenplasmastromes. Vergleich zwischen nuklearmedizinischer und klassischer Bestimmungsmethode
Dtsch. Röntgenkongreß München 1970
- 34) PABST, H. W.:
Nuklearmedizinische Verfahren in der Nephrologie
51 Dtsch. Röntgenkongreß München 1970
- 35) PABST, H. W., G. HÖR:
Klinisch-diagnostische Verfahren in der Nephrologie
Mschr. Kinderheilk. 118, 6 (1970) 194
- 36) PABST, H. W., G. HÖR:
Clearancebestimmung mit Radionukliden
In: Emrich, D., Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik
Thieme, Stuttgart 1971
- 37) PABST, H. W., G. HÖR, K. KLEIN, B. KRUMPOCH:
Ergebnisse vergleichender Untersuchungen der ^{51}Cr -EDTA-Standard- und Einzeltclearance, der inaktiven Inulinclearance und der endogenen Kreatininclearance
aus Radio isotope in Pharmakokinetik klinischer Biochemie
Schattauer Stuttgart (1970) 685
- 38) PFEIFER, K. J., R. ROTHE, U. BÜLL, G. FREY, O. A. MÜLLER, H. G. HEINZE:
Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit ^{169}Yb -EDTA und des effektiven Nierenplasmastromes mit ^{131}J -Hippuran
Fortschr. Röntgenstr. 117, 4 (1972) 456

- 39) PIXBERG, H. U.:
Die renale Ganzkörperclearance
in: Aktuelle Nuklearmedizin Editor W. HORST
Springer Heidelberg (1971) 195 - 206
- 40) PIXBERG, H. U., J. BAHLMANN, R. KLUGE:
Seitengetrennte Nierenfunktionsprüfung mit
Banzkörperclearance und Radioisotopennephro-
gramm
8. Jahrestag. Nuklearmed. Ges. Hannover 1970
- 41) PIXBERG, H. U., P. Hilger, F. Zielska, J. Bahlmann,
H. J. Gollnisch:
Vergleichende Untersuchungen über die Bestim-
mung des effektiven Nierenplasmastromes mit
PAH und $\emptyset$ ^{131}J -Hippursäure.
Dtsch. med. Wochenschrift 3 (1971) 117
- 42) PIXBERG, H. U., G. FÜRST:
Die Bestimmung des effektiven Nierenplasma-
stromes mit der ^{131}J -Hippursäure-Ganzkörper-
clearance
Dtsch. med. Wschr. 4 (1971) 156
- 43) POSTLEWAITH, A. E., W. N. Kelley:
Uricosuric Effekt of Radiocontrast Agents.
Annals of int. Med. 74 (1971) 845
- 44) PRITCHARD, W.H., R. W. ECKSTEIN, W. J. MacINTYRE,
E. DABAJ:
Correlation of renal blood flow determined by
the single injection of Hippuran- ^{131}J with
direct measurement of flow
Am. Heart. J. 70 (1965) 789

- 45) RAM, M. D., M. HOLROYD, G. D. CHISHOLM:
Measurement of glomerular filtration - rate
using ^{131}J -diatrizoate
Lancet 1 (1969) 397
- 46) RICCABONA, G., P. DITTRICH, E. KNAPPE, H. BAUER:
Vergleichende Untersuchungen bei verschiedenen
Methoden zur Bestimmung der glomerulären
Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA
Nuklearmed. 9 (1970) 243
- 47) RICCABONA, G., P. DITTRICH, F. MATHIE, K. SCHOLZ:
Nuklearmedizinische Simultanbestimmung des
renalen Plasmastromes und der glomerulären
Filtrationsrate mit indirekten Clearanceverfahren
und seitengetrennter Berechnung der
Nierendurchblutung
8. Jahrestag. Ges. Nuklearmed. Hannover 1970
- 48) RÖSSLER, H.:
Die Bestimmung der ^{131}J -ortho-Jodhippursäure -
Totalclearance als Grundlage einer quantitativen
Radionephrographie
Dtsch. med. Wschr. 19 (1967) 881
- 49) SAKAI, T., E. P. LEUMANN, R. A. HOLLIDAY:
Single Injection clearance in children
Pediatrics 44 (1969) 905
- 50) SCHINZ, H. R. u. a.
Lehrbuch der Röntgendiagnostik
Band I Allgemeine Grundlagen und Methoden
6. Auflage (1965) 229

- 51) SCHLEGEL, J. U., B. G. SMITH, R. M. O'DELL:
Estimation of effective renal plasma flow
using J-131 labeled Hippuran
J. appl. Physiol. 17 (1962) 80
- 52) SCHOLZ, A., K. OEFF:
Vergleichende tierexperimentelle Clearance-
Untersuchungen von J-131 Hippuran und PAH
7. ges. exp. Med. 137 (1963) 516
- 53) SCHRÖDER, H., H. SCHÜTTE:
Vergleichende Bestimmung des Glomerulum-
filtrates mit Inulin und mit ^{51}Cr -EDTA bei
Hypertonikern und bei Diabetikern
Fortschr. Röntgenstr. 110 (1969) 573
- 54) SCHWARTZ, F. D., M. S. MADELOFF:
Simultaneous renal clearances of radio Hippuran
and PAH in man
Clin. Res. 9 (1961) 208
- 55) SPECK, B.:
Determination of renal clearances with radio-
active diatrizoate EDTA and o-I-hippuric acid
using the single injection technique
Helv. med. Acta 34 (1969) 486
- 56) STRÖTGAS, U. W.:
Die Nierenfunktionsuntersuchung mit der Plasma-
clearance radioaktiv markierter Substanzen
Fortschr. Röntgenstr. 102 (1965) 532
- 57) TAUXE, W. M., M. K. BURBANK, F. T. MAHER, J. C. HUNT:
Renal clearances of radioactive ortho-jod-hippu-
rate and diatrizoate
Proc. Mayo Clin. 39 (1964) 761

- 58) TRUMINGER, B., A. DONATH, M. KAPPEÖR:
Simplified clearance techniques
Helv. med. Acta 34 (1968) 116
- 59) UTHGENANNT, H., L. Hesse, W. Förster:
Die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA
Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968) 360
- 60) WEIDMANN, P., W. FISCHER, W. MÜLLER-DUYSING, W. HORST, M. SCHÖNBECK, C. WERNING, W. HÜLS, W. SIEGEN-THALER:
Zur Bestimmung von Glomerulumfiltrat und effektivem renalem Plasmafluß
Dtsch. med. Wschr. 52 (1969) 2685
- 61) ZINS, G. R., J. M. WEINER:
Bidirectional urate transport limited to the proximal tubule in dogs
Amer. J. Physiol. 215 (1968a) 411
- 62) ZÖLLNER, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevölkerung
7. Klin. Chem. 1, 6 (1968) 178

Herrn Professor Dr. med. J. LISSNER danke ich
für die mir bereitwillig gewährte Arbeitsmög-
lichkeit in seiner Klinik. `

Herrn Priv. Doz. Dr. med. U. BÜLL gilt mein
besonderer Dank für die Überlassung des Themas
sowie für die jederzeit gewährte Unterstützung
bei Versuchen und Auswertungen.

Lebenslauf

Am 18. 5. 1950 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. H. Reichel und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Heuckeroth, in Bad Sooden-Allendorf geboren. 1955 wurde ich in die Volksschule Bad Sooden-Allendorf eingeschult und wechselte 1959 auf das dortige Gymnasium. Im Jahre 1968 bestand ich die Reifeprüfung. Zum Wintersemester 1968/69 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Marburg auf. Nach erfolgreich abgelegtem Vorphysikum und Physikum wechselte ich zum Sommersemester 1971 an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Am 19. 6. 1974 bestand ich dort die Ärztliche Prüfung. Als Medizinalassistent habe ich bisher meine interne und chirurgische Pflichtzeit absolviert.

